

PCT/EP 00/02042

EP 00/2042

4

PA 200828

REC'D 01 MAY 2000

WIPO

PCT

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 31, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/124,957

FILING DATE: March 18, 1999

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. R. Grant
P. R. GRANT
Certifying Officer

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53(b)(2).

Docket Number		512100-2001		Type a plus sign (+) inside this box →		+
INVENTOR(S)/APPLICANT(S)						
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)			
KLEIN	Robert		Wikingerstr. 3, D-56567 Neuweid, Germany			
MECONI	Reinhold		Alemanenstr. 42, D-56567 Neuweid, Germany			
TITLE OF INVENTION						
TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM UND VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG						
CORRESPONDENCE ADDRESS						
William F. Lawrence, Esq. Frommer Lawrence & Haug LLP 745 Fifth Avenue						
STATE	New York	ZIP CODE	10151	COUNTRY	U.S.A.	
ENCLOSED APPLICATION PARTS (Check all that apply)						
<input checked="" type="checkbox"/> Specification		Number of Pages <u>8</u> (claims 1-6 at pages 9, Abstract at page 10)		<input type="checkbox"/> Small Entity Statement		
<input checked="" type="checkbox"/> Drawing(s)		Number of Sheets <u>1</u>		<input type="checkbox"/> Other (specify)		
METHOD OF PAYMENT (check one)						
<input checked="" type="checkbox"/> A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees				PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(S)		\$150.00
<input checked="" type="checkbox"/> The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number: 50-0320						

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.☐ Yes, the name of the U.S. government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

SIGNATURE



DATE

March 18, 1999

TYPED OR PRINTED NAME

William F. Lawrence

REGISTRATION NO. (if appropriate)

28,029

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Burden Hour Statement This form is estimated to take 2 hours to complete. Time will vary depending upon the needs of the individual case. Any comments on the amount of time you are required to complete this form should be sent to the Office of Assistance Quality and Enhancement Division, Patent and Trademark Office, Washington, DC 20231, and to the Office of Information and Regulatory Affairs, Office of Management and Budget (Project 0651-0037), Washington, DC 20503 DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231.

Transdermales therapeutisches System und Verfahren zu seiner Herstellung**5 Beschreibung**

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS) und Verfahren zu seiner Herstellung

- 10 Therapeutische Systeme zur transdermalen Verabreichung von Arzneimitteln, wie Nikotin, Nitroglycerin, Sexualhormonen, Scopolamin, Fentanyl sind bekannt. Geeignete Systeme sind z.B. in der Internationalen Anmeldung DE 87/00372 (WO 88/01516) beschrieben. Derartige Systeme enthalten als wesentliche Merkmale eine
- 15 der Haut abgewandte und für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht, mindestens ein Wirkstoffdepot, eine Wirkstoffverteilungseinrichtung, die mit dem Wirkstoffdepot in Verbindung steht, eine Steuereinrichtung, die die Abgabe des Wirkstoffs durch das System steuert, und eine haftklebende Fixierungseinrichtung für das therapeutische System auf der Haut. Dabei kann die Wirkstoffverteilungseinrichtung mit der Steuereinrichtung zu einer Reservoirmatrix kombiniert sein, die eine oder mehrere
- 20 räumlich definiert zueinander angeordnete, diskrete Wirkstoffdepots mit einer höheren Wirkstoffkonzentration als in der Reservoirmatrix aufweist.

In der WO 88/01516 ist angegeben, daß das Depot auch inerte Hilfsstoffe aufweisen kann wie Stützmaterialien, welche das Wirkstoffdepot gegenüber Druck- und Zug-

- 25 Anwendung unempfindlich machen, sowie Trägerstoffe. Das Stützmaterial kann nach der US-PS 5,820,876 als inerte Hilfsstoff ein planares Gewebe (Stützgewebe) sein, durch das die Verteilung des Wirkstoffs innerhalb des Depots bewirkt und gefördert wird. Eine spezielle Ausführungsform ist auch in der Figur 5 beider Druckschriften offenbart, wonach sich auf einer Rückschicht eine Klebstoffschicht befindet, auf der der
- 30 Wirkstoff, ggf. mit Hilfsstoffen, wie Material zum Erleichtern der Verarbeitbarkeit des Wirkstoffs, oder Trägermaterialien, wie Geweben versehen ist. Das Stützgewebe kann auch als Vlies vorliegen. Als geeignet sind in den Beispielen Vliesstoffe (Fasergemisch Zellwolle/Baumwolle 50:50 mit einem Flächengewicht von 80 g/m², Paratex II/80 der

60124957.021899

Firma Lohmann GmbH & Co. KG bzw. Fasergemisch Zellwolle/Baumwolle 70:30 mit einem Flächengewicht von 40 g/m², Paratex III/40 der Firma Lohmann GmbH & Co. KG) offenbart. In beiden Beispielen heißt es erläuternd, daß der Vliesstoff als Stützgewebe bzw. zur Unterstützung der gleichmäßigen Verteilung des Nikotins als inerter Hilfsstoff im Sinne der Beschreibungseinleitung wirkt.

5
10
15
Eine andere Form eines transdermalen therapeutischen Systems wird in der US-PS 4,597,961 beschrieben. Danach wird die Abgabe des Wirkstoffs in der Regel durch eine mikroporöse Membran gesteuert. Bei der Beschreibung der Figur 2 wird erwähnt, daß das Reservoir 114 ein geeignetes absorbierendes Material 122 enthalten könne, wie einen Schwamm oder Baumwolle, auf dem die gewünschte Menge an flüssigem Nikotin absorbiert sei. Ergänzend wird im Beispiel 4 ausgeführt, das Reservoir 114 enthalte eine dichte Matrix eines inerten faserigen oder porösen Materials, wie Baumwolle, um einen Verlust von Nikotin zu vermeiden. Der Begriff „Matrix“ wird hier jedoch für einen gänzlich anderen technischen Gegenstand gebraucht als in der WO 88/01516 und der US-PS 5,820,876.

20
Bekannt ist ferner aus der US-PS 4,915,950 ein TTS für Nikotin, bei dem sich eine Depotschicht (13) zwischen einem als Steuereinrichtung wirkenden Klebstoff (14) und einem Verankerungskleber (12) befindet. Die Wirkstoffdepotschicht kann aus Vlies, z. B. Polyester, Polyethylen, Polypropylen, Polyamiden, Viskose (Rayon) oder Baumwolle und insbesondere aus 100%-igem Polyestervlies bestehen. Die Verwendung von Papier wird hierin weder beschrieben noch dadurch nahegelegt.

25
30
Es wurde nun gefunden, daß man TTS mit gegenüber dem bekannten Stand der Technik erheblich verbesserter Qualität erhält, wenn man an Stelle der bekannten Stützmaterialien, insbesondere auch Geweben wie Vlies, als Trägerstoff Papier verwendet. Papier unterscheidet sich grundsätzlich von Geweben einschließlich Vliesstoffen dadurch, daß in ihm die Cellulosefasern zu einer dünnen Schicht durch Verfestigung verbunden sind. Im Papier beruht der Zusammenhalt der Fasern, abgesehen von der mechanischen Haftung und dem Verhaken der Fasern, auf chemischen Bindungen (Wasserstoffbrücken), die sich bei der Papierherstellung zwischen den Hydroxylgruppen der Cellulosemoleküle ausbilden. Diese chemische

50121957-031899

Bindung ist so stark, daß Papier in der Zugfestigkeit sogar gewöhnlichen Baustahl übertreffen kann (RM Consult Papiermaschinen Info – <http://home.t-online.de/home/rm.consult/rm-info.htm> vom 17.11.1998). Papier hat darüber hinaus den Vorteil, daß es ein hohes Flüssigphasenaufnahmevermögen besitzt, das sich nach DIN ISO 8787 durch die Saughöhe kennzeichnen läßt. So wurde für Papier mit einem Flächengewicht von 26 g/m² eine Saughöhe in Längsrichtung von 146 mm/10min und in Querrichtung von 143 mm/10min gemessen gegenüber Werten von ca. 110 und 80 mm/10min bei dem obengenannten Vliesstoff Paratex III/40, wobei im Reihenversuch die Werte für den Vliesstoff sehr stark streuten. Papier enthält in der Regel kein Bindemittel, so daß Unverträglichkeiten zwischen Wirkstoff und Bindemittel nicht auftreten können.

Gegenstand der Erfindung ist also ein transdermales therapeutisches System, enthaltend als wesentliche Merkmale

- a) eine der Haut abgewandte, für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht,
- b) mindestens ein Wirkstoffdepot,
- c) eine Matrix, die mit dem Wirkstoffdepot in Verbindung steht und die Abgabe des Wirkstoffs steuert, und
- d) eine haftklebende Fixierungseinrichtung für das therapeutische System auf der Haut,

wobei das Depot und/oder die Matrix noch Stützmaterialien enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, daß das Stützmaterial aus Papier besteht.

Die erfindungsgemäße Verwendung von Papier als Stützmaterial und Inertem Hilfsstoff hat mehrere Vorteile. Bei der Verwendung von Geweben, wie Vliesen, tritt trotz guter Dosiertechnik immer noch eine gewisse Streuung der auf das einzelne TTS übertragenen Wirkstoffmenge auf. Beispielsweise wurde festgestellt, daß die auf die einzelnen TTS verbrachten Nikotinmengen bei Verwendung eines Vlieses (Fasergemisch Zellwolle/Baumwolle 70:30, Flächengewicht 40 g/m²) eine Streuung von etwa 4 % aufweisen. Verwendet man stattdessen erfindungsgemäß Papier, ist die Streuung erheblich geringer; sie liegt dann je nach Flächengewicht des Papiers deutlich unter 2 %, z. B. bei einem Papier mit einem Flächengewicht von 23 g/m² unter 1,9 % und bei einem Papier mit einem Flächengewicht von 26 g/m² sogar unter

50121957-031899

1,2 %. Bevorzugt sind Papiere mit einem Flächengewicht von 9 bis 60, vorzugsweise 15 bis 40 und insbesondere 20 bis 35 g/m².

5 Die erfindungsgemäße Verwendung von Papier als Stützmaterial in TTS hat jedoch nicht nur für die Gleichförmigkeit der hergestellten TTS Bedeutung, sondern auch für die verfahrenstechnische Herstellung. Nach einem bekannten Verfahren wird eine definierte Menge des Wirkstoffs mit einem Tampon auf das Stützmaterial übertragen. Es liegt in der Natur der Sache, daß dabei eine gewisse Menge des Stützmaterials vom Tampon abgerieben und bei dem Ablösen des Tampons vom Stützmaterial
10 mitgerissen wird. Dies macht es erforderlich, daß der Tampon in gewissen Abständen gereinigt und damit das Herstellungsverfahren unterbrochen werden muß. Bei der erfindungsgemäßen Verwendung von Papier ist der Abrieb deutlich geringer, was dadurch erklärt werden kann, daß die Papierfasern miteinander fester verbunden sind als beispielsweise die Fasern in einem Vlies oder anderem Gewebe.

15 Bekanntlich gibt jedes Gewebe faserige Anteile ab. Durch die erfindungsgemäße Verwendung von Papier wird es nun ermöglicht, daß die Funktionsfähigkeit des Tampons mindestens um das 10-fache, in der Regel sogar um das 50-100-fache verlängert wird, so daß dessen Reinigung und damit eine Unterbrechung des Herstellungsprozesses weit seltener notwendig werden.

20 Erfindungsgemäße TTS können in verschiedener Weise ausgebildet sein. Geeignete Ausgestaltungen sind in den anliegenden Figuren 1 und 2 wiedergegeben, wobei auch weitere Ausführungsformen möglich sind, z. B. wie sie in der Internationalen Anmeldung WO 88/01516 wiedergegeben sind. Nach den Figuren 1 und 2 bestehen
25 die TTS aus einer Rückschicht (10), einer Reservoirmatrix (12), einem oder mehreren Depots (14) und einer Fixierungseinrichtung (16), die noch mit einer Schutzfolie versehen ist, die vor der Verabreichung abgezogen wird, so daß das System dann auf die Haut (18) angebracht wird. Die Schutzfolie soll naturgemäß ebenfalls für den Wirkstoff undurchlässig sein.

30 Für die Rückschicht, die Reservoirmatrix, die Fixierungseinrichtung und die Schutzfolien werden dem Fachmann bekannte Materialien verwendet.

50124957.031.000

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur verbesserten Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen mit verminderter Streuung d r aufgetragenen Wirkstoffmengen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß der Wirkstoff in üblicher Weise mittels eines Tampons auf ein Stützmaterial aufgetragen wird, das aus Papier besteht. Nach einer bevorzugten Ausführungsform wird durch die erfindungsgemäße Arbeitsweise eine Streuung (relative Standardabweichung) der aufgetragenen Wirkstoffmenge von weniger als 2 %, insbesondere unter 1,2 % erreicht.

- 10 Gegenstand der Erfindung ist schließlich auch die Verwendung von Papier als Stütz- und Verteilungsmedium in transdermalen therapeutischen Systemen.

Die erfindungsgemäßen Systeme eignen sich grundsätzlich für alle der transdermalen Verabreichung zugänglichen Wirkstoffe. Insbesondere seien außer den oben erwähnten noch genannt Lidocain, Diphenylhydraminhydrochlorid, Salbutamol, 5-Fluoruracil und als Sexualhormon das Oestradiol sowie Gestagene wie Norethindronacetat, Levonorgestrel.

Beispiel 1

Es wird zunächst eine Haftklebermasse HS hergestellt durch Homogenisieren von

- a) 933 g eines Handelsproduktes (@Durotak 387-2516 der Fa. National Starch and Chemical, Zutphen, Niederlande – das ist eine 40 %ige Lösung eines selbstvernetzenden Acrylatpolymeren auf Basis von 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat, Acrylsäure und Titanchelatester in einem Lösungsmittelgemisch aus Essigsäureethylester, Ethanol, Heptan und Methanol) mit
- b) 8 g eines Triglycerids fraktionierter Kokosfettsäuren (C₈-C₁₀; @Miglyol 812 der Fa. HÖls AG, Witten, Deutschland).

- 30 Daneben werden 6210 g @Durotak 387-2516, 553 g Essigsäureethylester und 311 g Ethanol mit 66 g des zuvor genannten Triglycerids sowie 626 g eines Acrylharzes aus Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern (@Eudragit E 100

66124957.031899

der Fa. Röhm-Pharma, Darmstadt, D utschland) versetzt und homogenisiert (Klebermasse MS).

5 Daneben werden 72 g ®Eudragit E 100 in 101 g Nikotin eingetragen und darin gelöst. Es resultiert die Wirkstoffzubereitung.

10 Die Haftklebermasse HS wird so auf eine abhäsiv ausgerüstete Schutzschicht (A) aufgetragen, daß nach Abdampfen der Lösemittel eine Haftkleberschicht mit einem Flächengewicht von 40 g/m² gebildet wird.

15 Die Klebermasse MS wird so auf eine andere abhäsiv ausgerüstete Schutzschicht (B) aufgetragen, daß nach Abdampfen der Lösemittel ein Film mit einem Flächengewicht von 220 g/m² entsteht. Dieser Film wird auf die auf der Schutzschicht (A) aufgebrachte Haftkleberschicht aufkaschiert. Es resultiert die Unterbahn.

20 In einem weiteren Beschichtungsgang wird die Klebermasse MS so auf eine weitere abhäsiv ausgerüstete Schutzschicht (C) aufgetragen, daß nach Abdampfen der Lösemittel ein Film mit einem Flächengewicht von 110 g/m² entsteht, auf den die für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht aufkaschiert wird. Es wird dabei die Oberbahn gebildet.

25 Nach dem Abziehen der abhäsiv ausgerüsteten Schutzschicht (B) von der Unterbahn werden Ronden aus einem Vliesstoff (Fasergemisch Zellwolle/ Baumwolle 70:30 – Flächengewicht 40 g/m²) bzw. Papier (26 bzw. 24 g/m²) mittig positioniert.

Anschließend wird die Wirkstoffzubereitung auf die Vliesstoff- bzw. die Papierronden dosiert.

30 Die Oberbahn wird nach Abziehen der abhäsiv ausgerüsteten Schutzschicht (C) auf die Unterbahn (ausgerüstet mit Vliesstoff- bzw. Papierronden und dotiert mit Wirkstoffzubereitung) aufkaschiert, und es werden transdermale therapeutische Systeme ausgestanzt. Das Ergebnis ist in der Tabelle wiedergegeben.

50124957.031899

<u>Anzahl gefertigter</u>	<u>Reinigung des Tampons</u>	
	<u>TTS</u>	<u>Vliesstoff</u> <u>Papier</u>
1.200	notwendig	nein
2.400	erneut notwendig	nein
3.600	erneut notwendig	nein
4.800	erneut notwendig	nein
über 100.000	(fortlaufend nach jeweils 1.200 TTS)	nein

Wie die Tabelle zeigt, können bei der Verwendung von Vliesstoff lediglich 1.200 transdermale therapeutische Systeme gefertigt werden. Danach ist eine Reinigung der Wirkstoffübertragungseinheit (Tampon) erforderlich. Dagegen lassen sich bei

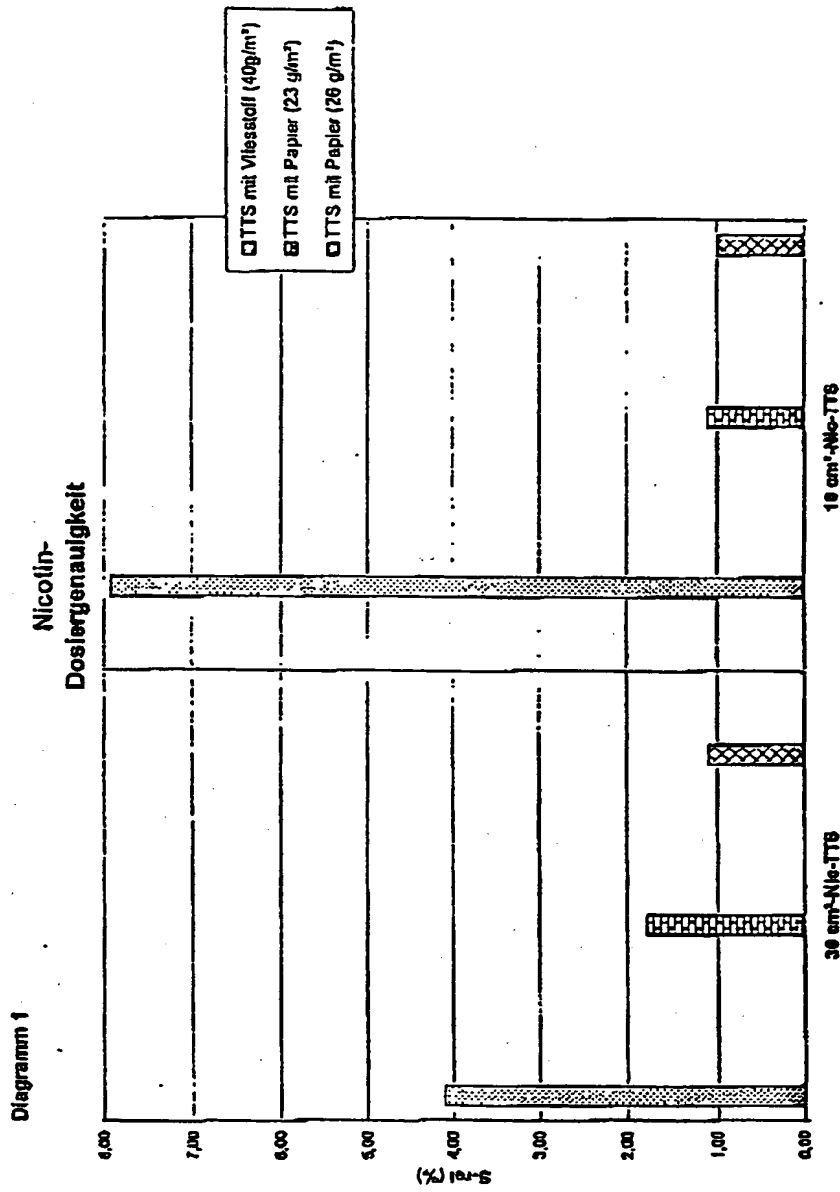
- 5 Einsatz von Papier mehr als 100.000 transdermale therapeutische Systeme fertigen, ohne daß es zu einem Maschinenstillstand aufgrund einer erforderlich werdenden Reinigung kommen muß.

Beispiel 2

10 Entsprechend Beispiel 1 wurden transdermale therapeutische Systeme hergestellt und die Dosiergenauigkeit bestimmt.

15 Es wurde bestimmt, wieviel Nikotin die einzelnen transdermalen therapeutischen Systeme enthielten und die Ergebnisse statistisch ausgewertet. Dabei zeigte sich, daß transdermale therapeutische Systeme, die unter Verwendung von Papier hergestellt wurden, eine deutlich geringere relative Standardabweichung (S-rel(%)) aufwiesen (siehe Diagramm (1)).

6687ED-25042103



Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System, enthaltend als wesentliche Merkmale

- 5 a) eine der Haut abgewandte, für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht,
b) mindestens ein Wirkstoffdepot,
c) eine Matrix, die mit dem Wirkstoffdepot in Verbindung steht und die Abgabe
des Wirkstoffs steuert, und
10 d) eine haftklebende Fixierungseinrichtung für das therapeutische System auf
der Haut,

wobei das Depot und/oder die Matrix noch Stützmaterialien enthalten,
dadurch gekennzeichnet, daß das Stützmaterial aus Papier besteht.

2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekenn-
15 zeichnet, daß der Wirkstoff ein oder mehrere Sexualhormone, Nitroglycerin,
Scopolamin, insbesondere aber Nikotin oder eine Kombination von Sexualhormonen
ist.

3. Verfahren zur verbesserten Herstellung von transdermalen therapeutischen
20 Systemen mit verminderter Streuung der aufgetragenen Wirkstoffmengen, dadurch
gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in üblicher Weise mittels eines Tampons auf ein
Stützmaterial aufgetragen wird, das aus Papier besteht.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Streuung der
25 aufgetragenen Wirkstoffmenge unter 2 %, insbesondere unter 1,2 % liegt.

5. Ausführungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, dadurch
gekennzeichnet, daß das Papier ein Flächengewicht von 9-60, vorzugsweise 15-
40, insbesondere 20-35 g/m² hat.

6. Verwendung von Papier als Stütz- und Verteilungsmedium in transdermalen
therapeutischen Systemen.

668720-031899

Zusammenfassung

5

Transdermales therapeutisches System und Verfahren zu seiner Herstellung

10

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS), das als wesentliche Merkmale eine der Haut abgewandte, für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht, mindestens ein Wirkstoffdepot, eine Matrix, die mit dem Wirkstoffdepot in Verbindung steht und die Abgabe des Wirkstoffs steuert, und eine haftklebende Fixierungseinrichtung für das therapeutische System auf der Haut enthält, wobei das Depot und/oder die Matrix noch Stützmaterialien aus Papier enthalten.

15

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zu dessen Herstellung und dessen Verwendung.

50124957.031899

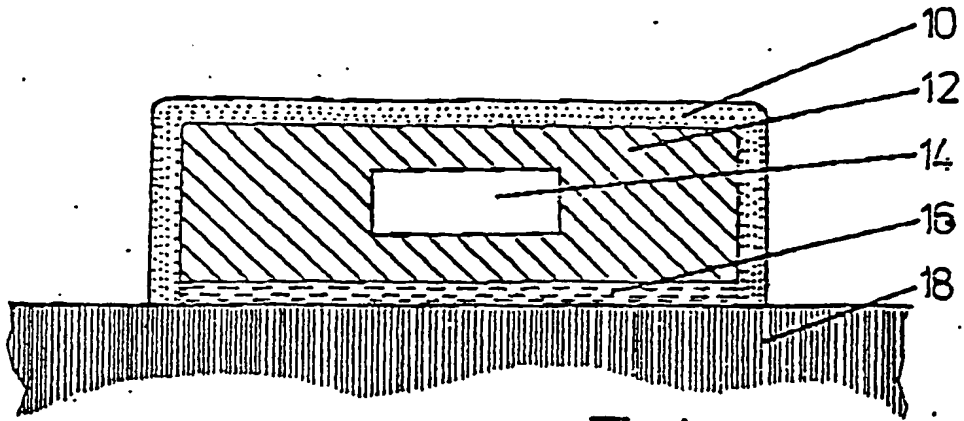


Fig.1

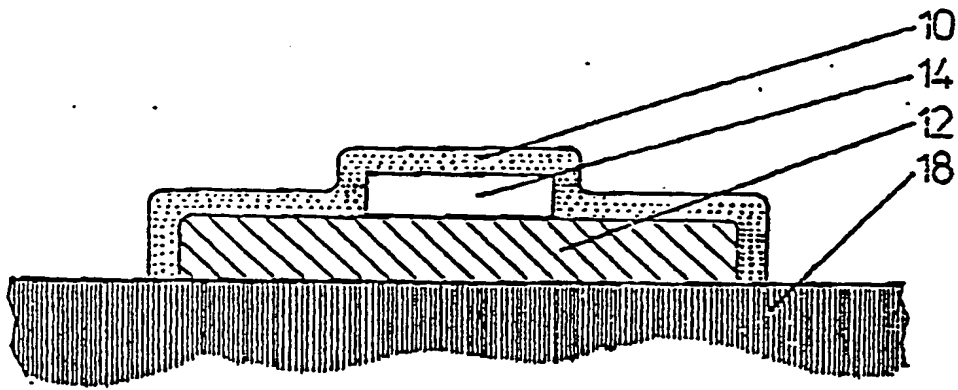


Fig.2

50124957.031899

THIS PAGE BLANK (USPTO)